

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年8月16日 (16.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/58435 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/045, 7/46, A61P 25/02, 25/20

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 花王株式会社 (KAO CORPORATION) [JP/JP]; 〒103-8210 東京都中央区日本橋茅場町1-14-10 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00928

(22) 国際出願日: 2001年2月9日 (09.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2000-38260 2000年2月10日 (10.02.2000) JP

(72) 発明者: および

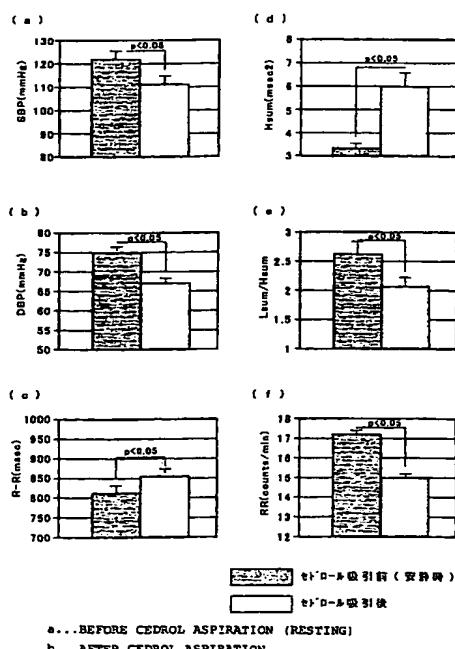
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 永嶋義直 (NAGASHIMA, Yoshinao) [JP/JP]; 普田慶一 (SUGATA, Keiichi) [JP/JP]; 矢田幸博 (YADA, Yukihiro) [JP/JP]; 福田和之 (FUKUDA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒131-8501 東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社 研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 田治米登, 外 (TAJIME, Noboru et al.); 〒214-0034 神奈川県川崎市多摩区三田1-26-28 ニューウェル生田ビル201号室 Kanagawa (JP).

/統葉有/

(54) Title: AUTONOMIC CONTROLLING AGENTS

(54) 発明の名称: 自律神経調整剤



(57) Abstract: Autonomic controlling agents exerting sedative, sleep-inducing and stress-relieving effects on humans regardless of differences among individuals in the sensitivity or preference to smell. These agents contain as the main active ingredient sesqui-terpene alcohols having a boiling point of 250°C or higher under atmospheric pressure, in particular, cedrol.

(57) 要約:

香りに対する感受性や嗜好性に関する個人差に関わりなく、人に対し鎮静作用、誘眠作用及びストレス緩和作用を示す、本発明の自律神経調整剤は、有効主成分として大気圧下で沸点250°C以上のセスキテルペンアルコール類、特にセドロールを含有する。



(81) 指定国(国内): JP, US.

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

## 明細書

## 自律神経調整剤

技術分野

5 本発明は、鎮静作用、睡眠改善作用あるいはストレス緩和作用等を示す自律神経調整剤に関する。

背景技術

肉体的・精神的なストレスにより副交感神経の働きと交感神経の働きとの10バランスが崩れて自律神経系に失調が生じると、精神の亢進状態が引き起こされ、また速やかな入眠（誘眠）が妨げられ、睡眠も浅くなるという問題が生ずる。生理学的には、副交感神経の働きを交感神経の働きよりも相対的に優位にすることにより、ストレスを軽減し、亢進した精神状態を鎮静化し、そして良好な誘眠を実現できるとされている。

15 このため、副交感神経の働きを交感神経の働きよりも相対的に優位にすることを目的として、有効成分を人に対し経口的又は経皮的に投与する方法や、香料組成物を気化させてその蒸気を吸気させるアロマテラピー等が古くから行われている。最近では、ピターオレンジ精油（特開平4-128234号公報）やジャスミンラクトン（特開平6-40911号公報）を鼻粘膜、口腔粘膜あるいは肺組織から吸収させることにより誘眠を促進させることが提案されている。

また、セダーウッド油の低沸点成分（ $\alpha$ -ピネン、 $\alpha$ -セドレン、 $\beta$ -セドレン、カリオフィレン等）を鎮静用精油として使用することも提案されている（特開平5-255688号公報）。

25 上述のような香料又は精油成分の人への効果が、自律神経系への作用だけで決定されるか否かは明らかではなく、下位中枢神経系を含む他の生理学的

経路による作用が関与することも想定される。

ピターオレンジ精油やジャスミンラクトン等の香りに対する感受性や嗜好性は個人差が大きく、ある人に対しては鎮静作用や誘眠作用を示すが、別の人に対しては逆に嫌悪感や精神の亢進状態を引き起こすという問題があり、

5 失調状態の自律神経を改善する（換言すれば、生理学的に最適な状態に戻す）方向に普遍的に調整できる成分や方法が求められている。

また、セダーウッド油の低沸点成分も独特の強い香りがあり、ピターオレンジ精油等の場合と同様に、その鎮静効果も人の感受性や嗜好性に関する個人差に大きく影響を受けている。

10

#### 発明の開示

本発明は、香りに対する感受性や嗜好性に関する個人差に関わりなく、過度に交感神経優位な状態の人に対し鎮静などの作用を示し、逆に過度に副交感神経優位な状態の人に対しては生理学的に最適な状態に戻す作用を示すことができる、自律神経調整剤、睡眠改善剤及びストレス緩和剤（以下、「自律神経調整剤等」とも呼ぶ）を提供することを目的とする。

15

本発明者らは、セスキテルペンアルコール類の中には、実質的に無臭、即ち、閾値レベル未満の匂いを持つ化合物（換言すれば、その匂いの好き嫌いの判断を人にさせることのない化合物）でありながら、過度に交感神経優位な状態の人に対しては鎮静作用や睡眠改善作用を示し（即ち、副交感神経を交感神経に対し相対的に優位化し）、逆に過度に副交感神経優位な状態の人に対しては、交感神経を副交感神経に対し相対的に優位化し、生理学的に正常な範囲に戻す作用を示すものがあり、しかも実質的に閾値レベル未満の匂いを持つこれらの化合物が、感情（気持ち）の発現やその内容にも影響を与えていていることを見出した。

20

25

即ち、本発明は、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類を含有

する自律神経調整剤、睡眠改善剤及びストレス緩和剤を提供する。

また、本発明は、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類を揮散可能な状態で含有する組成物と、揮散促進器とを備えた揮散システムを提供する。

5 本発明に従って、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類を人に投与することを含む、自律神経調整方法、睡眠改善方法及びストレス緩和方法を実施できる。

#### 図面の簡単な説明

10 第1図(a)～(f)は、実施例1の自律神経調整剤の各評価項目に対する測定結果図である。

第2図(a)～(f)は、実施例2の自律神経調整剤の各評価項目に対する測定結果図である。

15 第3図(a)～(d)は、実施例3の自律神経調整剤(睡眠改善剤)の各評価項目に対する測定結果図である。

第4図は、顔面のマッサージ方法の説明図である。

第5図(a)～(f)は、実施例4の自律神経調整剤(マッサージ剤)の各評価項目に対する測定結果図である。

20 第6図は、実施例5の揮散システム(マスク)を使用した場合の心電図R-R間隔の測定結果図である。

第7図は、実施例5の揮散システム(マスク)を使用した場合のH sumの測定結果図である。

第8図は、実施例5の揮散システム(マスク)を使用した場合のL sum/H sumの測定結果図である。

25 第9図(a)～(d)は、実施例5の揮散システム(マスク)を使用した場合の感性スペクトル解析図である。

第10図は、実施例6の揮散システム（マスク）を使用した場合の睡眠効率の測定結果図である。

第11図は、実施例6の揮散システム（マスク）を使用した場合の中途覚醒の測定結果図である。

5 第12図は、実施例7のセドロール処理寝具等を使用した場合の睡眠効率の測定結果図である。

第13図は、実施例7のセドロール処理寝具等を使用した場合の中途覚醒の測定結果図である。

10 第14図は、実施例8のセドロール配合あめを食した場合の心電図R-R間隔の測定結果図である。

第15図は、実施例8のセドロール配合あめを食した場合の測定結果図である。

第16図は、実施例8のセドロール配合あめを食した場合のL sum/H sumの測定結果図である。

15 第17図（a）～（d）は、実施例8のセドロール配合あめを食した場合の感性スペクトル解析図である。

第18図は、セドロールの蒸気圧測定結果を示した図表である。

第19図は、セドロールの蒸気圧曲線図である。

20 発明を実施するための最良の形態

本発明の自律神経調整剤等は、過度に交感神経優位な状態の人に対しては鎮静作用や睡眠改善作用を示し、逆に過度に副交感神経優位な状態の人に対しては、交感神経を副交感神経に対し相対的に優位化し、更に怒りやストレス、喜び、悲しみ、リラックスといった感性を改善する（即ち、怒りやストレスを緩和し、喜びを強化し、悲しみを和らげ、リラックス感を増す）ことのできる化合物として、大気圧における沸点が250℃以上のセスキテルペ

ンアルコール類を含有する。このようなセスキテルペンアルコール類が、上述したような作用を示す機序の少なくとも一部は、主嗅覚神経に受容され、下位中枢神経系を経て自律神経系を刺激するためであると考えられ、更に下位中枢神経系を経由して上位中枢神経系を刺激する可能性が示唆される。

5 本発明において「自律神経調整」とは、非病的範囲での自律神経系の失調を改善することを指し、交感神経が通常より高まっている被験者において、後述の実施例の記載に従って測定したとき、次の（1）～（6）の現象のうち少なくとも1つ、好ましくは2つ以上、より好ましくは3つ以上の現象が観察されることによって定義される：

10 （1）収縮期血圧（S B P）の有意な低下；  
（2）拡張期血圧（D B P）の有意な低下；  
（3）心電図R－R間隔の有意な延長；  
（4）R－R間隔変動におけるH s u mの有意な増加  
（5）R－R間隔変動におけるL s u m/H s u mの有意な減少；及び  
15 （6）呼吸数の有意な減少。

上述の現象を惹起し得る作用を有する沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類としては、セドロール（沸点295℃）、セドレノール（沸点270℃）、ファルネソール（沸点263℃）、パチョリアルコール（沸点140℃/8mmHg）、オイゲノール（沸点254～255℃）、 $\alpha$ -サンタロール（沸点302℃）、 $\alpha$ -ビサボロール（沸点265℃）、 $\beta$ -カリオフィレンアルコール（沸点287～297℃）、ベチベロール（沸点264℃）、スクラレオール（沸点340℃以上）、ゲラニルリナロール（沸点340℃）、イソフィトール（沸点310℃以上）、ネロリドール（沸点276℃）や、グロブロール、グアイオール等を挙げることができる。中でも、実質的に閾値レベル未満の匂いを持つセスキテルペンアルコール類が好ましく、特に、本発明の効果に優れ、入手も容易なセドロールが好ましい。

ここで、セドロールとしては、純度が低いと共存する他の香り成分の影響が大きく、しかも取り扱い性に優れた結晶形態となりにくいので、純度が70%以上のものが好ましく、80%以上のものがより好ましく、90%以上のものが更に好ましく、95%以上のものがより更に好ましく、97.0%以上の純度のものが特に好ましい。

なお、実質的に閾値レベル未満とは、正常な嗅覚を有する日本人の成人10人のうち少なくとも5人、好ましくは8人以上が匂いを認知できない場合を意味する。

本発明において、沸点250℃(大気圧)以上のセスキテルペンアルコール類の使用量は、自律神経調整剤等の用途(例えば、基礎化粧料、メイクアップ化粧料、毛髪化粧料、浴用剤、パック剤、マッサージ剤、室内芳香剤、マスク等を含む雑貨、機能性食品等を含む食品及び飲料、歯磨き、マウスウォッシュ、座席カバー、寝具、壁紙、内装材料、衣類を含む各種繊維製品等)や使用剤型(例えば、溶液、固体、粉体、スプレー、ジェル、ペースト等)に応じて、適宜決定することができる。例えば、ローションとして使用する場合には、セスキテルペンアルコール類の溶解安定性を考慮すると0.01~0.05重量%とすることが好ましい。また、乳液あるいはクリームとして使用する場合は、乳化安定性を考慮すると0.01~7.50重量%とすることが好ましい。浴用剤として使用する場合は、浴湯中の濃度が0.01ppm以上、特に0.1~1000ppm、更に5~1000ppmとなるように剤型と配合量を選べばよい。

また、本発明の自律神経調整剤等には、その用途や使用剤型に応じて、各用途毎に通常用いられる種々の添加成分(例えば、油剤、充填材、着色剤、ポリマー類、保湿剤、紫外線吸収剤、pH調整剤、酸化防止剤、界面活性剤、香料成分等)を適宜配合することができる。

本発明の自律神経調整剤等は、吸気、口腔粘膜、鼻粘膜、経口、経皮的浸

透、気道等から人体に投与することができる。本発明の自律神経調整剤等には、錠剤を経口投与する場合のように、セスキテルペンアルコール類を必ずしも揮散可能な状態で含有させなくてよい。しかし、不特定多数の人に対して投与するためには、人の自然呼吸に伴って鼻粘膜や気道からの投与が可能となるように、投与近傍空間内に極微量濃度のセスキテルペンアルコール類を拡散させることが好ましく、従って、本発明の自律神経調整剤等はセドロール等のセスキテルペンアルコール類を揮散可能な状態で含有することが好ましい。ここで、揮散可能な状態とは、自然な揮発により、又は揮散促進器による加熱、超音波照射、スチーム加熱、マイナスイオン化等の処理により、蒸気、又は極微少な固体粒子もしくは液滴として空气中に拡散し得る状態をいう。

本発明の自律神経調整剤等の使用方法も、その用途や使用剤型に応じて適宜決定することができる。例えば、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類をパッドに染み込ませた場合には、パッドを電気ヒータ等の揮散促進器から発生する熱で加熱してセスキテルペンアルコール類を揮散させることや、水蒸気発生体を備えた特開平2000-42125号公報に記載のマスク等の揮散促進器から発生する温熱スチームで加熱してセスキテルペンアルコール類を揮散させることができる。また、沸点250℃以上のセスキテルペンアルコール類を水性媒体に可溶化した場合には、超音波加湿器等の揮散促進器で超音波を印加してセスキテルペンアルコール類を含有する微小液滴を揮散させることや、レナード現象を応用した水破碎式装置によりマイナスイオン化してセスキテルペンアルコール類を揮散させることができる。これらの場合、空气中に揮散させる濃度としては、低すぎると所期の効果が得られず、高すぎると空气中で凝縮した微粒子が析出があるので、好ましくは0.01～100ppbとなるように揮散させる。

他方、上述したような処理をすることなく常温下でセスキテルペンアルコ

ール類を自然に揮散させててもよい。即ち、セスキテルペンアルコール類を揮散可能な状態で含有させる形態の例は、揮発促進器を利用する場合に限定されず、寝具、壁紙等に単にスプレーした場合や、皮膚等に適用して洗い流さずに使用するいわゆるリーブ・オン型の化粧料に含有させた場合や、口腔5 内に一定時間滞留させて使用する組成物（例えば、歯磨やアメなど）に含有させた場合等が挙げられる。

以上説明したように、本発明におけるセスキテルペンアルコール類は、自律神経系への作用などによって、肉体的又は精神的ストレスを軽減し、亢進した精神状態を鎮静化でき、しかも、入眠潜時（入床してから入眠するまでの時間）を短縮し、中途覚醒回数を減少させると共に覚醒時間を短縮し、睡眠効率（＝総睡眠時間／総就床時間）を上昇させ、起床時の爽快感を強化し、しかも深い睡眠（ノンレム睡眠）の期間を長くする等の睡眠の質を改善できる。このため、本発明は、睡眠改善の目的で好ましく使用することができる。

本発明において「睡眠改善」とは、非病的範囲で睡眠を質的又は量的に改善することを指し、睡眠の不良を認識する被験者において後述の実施例の記載に従って測定したとき、次の（1）～（4）の現象のうち少なくとも1つ、好ましくは2つ以上、より好ましくは3つ以上の現象が観察されることによって定義される：

- (1) 入眠潜時の有意な短縮；
- 20 (2) 中途覚醒回数の有意な減少；
- (3) 睡眠効率の有意な上昇； 及び
- (4) P O M S による緊張度及び疲労度の有意な改善。

更に、本発明におけるセスキテルペンアルコール類は、嗜好性の判断を行う上位中枢神経系が関与する感情（気持ち）の発現やその内容にも影響を与えており、具体的には気持ちを落ち着かせ、怒り／ストレスや悲しみの感情25 を抑制し、喜びやリラックスの感情を増大させることができる。このため、

本発明はストレス緩和の目的でも好ましく使用することができる。

なお、これらの感情の変化は、脳波による感性スペクトル解析 (Musha, T. et al., "Emotion spectrum analysis method (ESAM) for monitoring the effects of art therapy applied on demented Patients". *Cyber Psychology & Behavior*, 3, 441 - 446 (2000)) により測定することができる。

本発明において「ストレス緩和」とは、非病的範囲で精神的又は肉体的ストレスを軽減することを指し、ストレスを認識する被験者において後述の実施例の記載に従って測定したとき、感性スペクトル解析によって「怒り/ストレス」、「喜び」、「悲しみ」、「リラックス」の項目のうち少なくとも1つ、好ましくは2つ以上、より好ましくは3つ以上の項目が改善されることによって定義される。

本発明によれば、睡眠改善、ストレス緩和などの効果を得ることによって、更に更年期症状、PMS (premenstrual syndrome: 月経前症候群)、体力、食欲等を改善することが可能となる。

本発明において使用するセスキテルペンアルコール類の中でも、特にセドロールのように実質的に閾値レベル未満の匂いを持つものを用いた場合には、本発明の自律神経調整剤等は、個人に対しても、不特定多数の人に対しても、香りの嗜好性に関わりなく前述の効果を奏することができる。従って、寝室や浴室などの個人的なスペースだけでなく、会議室、室内、機内、車内、ホテル、介護施設、病院、老人ホーム、福利厚生施設、デパート、空港、図書館、駅構内、企業のオフィス等の公共のスペースにおいても、本発明の自律神経調整剤等を、使用形態、使用時期（朝、昼、夜、就床前、就床後、仕事中、移動中等）や人の体調（疲労時、健康時、ストレス時など）等に制限を受けることなく使用することができる。

また 250°C 以上のセスキテルペンアルコール類を揮散可能な状態で必要

に応じて任意の担体又は媒体と組み合わせて含有する自律神経調整剤、ストレス緩和剤、睡眠改善剤等の組成物と、前述の揮散促進器とから構成した揮散システムは、250℃以上のセスキテルペンアルコール類を必要なときに直ちに揮散させることが可能となる。

5 従って、例えば睡眠改善の効果を得るために、就寝時間の全体に亘って揮散促進器を作動させることは必要なく、就寝前及び直後の短時間、例えば30分から2時間程度の作動により十分な効果を得ることができる。

### 実施例

10 以下、本発明を実施例に基づいて具体的に説明する。

#### 参考例 1

以下の実施例で使用したセドロール（分子量  $222\text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ）について、その精製品の蒸気圧を、以下に説明する静止法と気体流通法にて測定した（測定温度条件：固体域においては22℃、50℃、75℃；液体域においては100℃、125℃）。

静止法は、密閉容器中からサンプリングし、温度を一定にしておき、その温度における平行蒸気圧を、圧力計を用いて直接測定する方法（O E C D テストガイドライン 104 蒸気圧測定の静的方法に対応する測定方法）である。

20 気体流通法は、一定温度の固体や液体試料と接触するようにキャリアーガス（窒素ガス）を流して試料の蒸気を飽和させて蒸気密度（蒸発量／体積）を測定し、蒸気が理想気体の法則に従うと仮定して蒸気圧を求める方法である。ここで、試料の蒸気密度は、電気天秤を用いて測定した試料の蒸発速度（減量速度）と、また、流量計を用いて測定したキャリアーガス流量とから算出する。但し、通常、試料蒸気の飽和は不完全であるため蒸気密度の値は25 流量依存性を示すので、種々の流量毎の蒸気密度を測定し、これを流量ゼロへ補外して飽和蒸気密度を求める。蒸気密度から蒸気圧を求めるには、以下

の関係式

$$P = (k/v) \cdot V \pi / M$$

(式中、Pは蒸気圧 (mmHg)、kは蒸発速度 (mg/min)、vはキャリアーガス流量 (ml/min)、k/vは蒸発密度 (mg/ml)、Vはキャリアーガスのモル体積 (1/mol)、πは系の圧力 (mmHg)、そしてMは試料の分子量を表す。なお、1mmHg ≈ 1.33 × 10<sup>-2</sup> Pa である。)

を用いる。

得られた結果を第18図に示し、更にグラフにプロットした (第19図)。

これらの結果から、セドロールが常温 (加熱等なし) でも揮散することが可能であることが分かる。

### 実施例 1

疲労感 (交感神経が過度に高まっている状態) を感じていると自己申告のあった20才代の女性10名を対象に、安静状態での心電図 (胸部V5誘導)、血圧 (トノメトリー法) 及び呼吸 (呼吸速度センサーにより瞬時肺容積を測定) を測定しながら、ジプロピレングリコールに溶解させたセドロール (10重量%濃度) を、30秒間吸引させ、その前後の各測定項目の変化を比較検討した。また、R-R間隔変動の周波数解析は、高速フーリエ変換により、0.02~0.12Hzの振幅を積分した低周波数成分 (Sum of low frequency: L sum) 及び0.12~2.00Hzの振幅を積分した高周波数成分 (Sum of high frequency: H sum) について行った。ここで、H sumは副交感神経活動指標を意味し、L sum/H sumは交感神経活動指標を意味する。

なお、測定結果の統計解析は、F検定によりStudentのt検定又はWelchのt検定を行った。

(結果)

(1) 収縮期血圧 (S B P) については、吸引前と比較して吸引後には 5 % 有意な低下が認められた (第 1 図 (a) )。

(2) 拡張期血圧 (D B P) については、吸引前と比較して吸引後には 5 % 有意な低下が認められた (第 1 図 (b) )。

5 (3) 心電図 R-R 間隔については、吸引前と比較して吸引後には 5 % 有意な延長が認められた (第 1 図 (c) )。

(4) H s u m については、吸引前と比較して吸引後には 5 % 有意な増加が認められた (第 1 図 (d) )。

10 (5) L s u m / H s u m については、吸引前と比較して吸引後には 5 % 有意な減少が認められた (第 1 図 (e) )。

(6) 呼吸数 (Respiratory Rate : R R) については、吸引前と比較して吸引後には 5 % 有意な減少が認められた (第 1 図 (f) )。

#### (結論)

以上の結果から、被験者にセドロールを嗅がせると、身体各部で鎮静効果 15 が観察され、過度に高められていた交感神経の活性が抑制され、副交感神経 優位な状態となったことがわかる。

#### 実施例 2

一晩徹夜明け (睡眠圧が高まり、過度に副交感神経が優位な状態) の 20 才代の女性 10 名を対象に、安静状態での心電図 (胸部 V 5 誘導) 、血圧 20 (トノメトリー法) 、呼吸 (呼吸速度センサーにより瞬時肺容積を測定) 及び額の皮膚血流 (レーザードップラー法) を測定しながら、ジプロピレングリコールに溶解させたセドロール (10 重量 % 濃度) を 30 秒間吸引させ、その前後の各測定項目の変化を比較検討した。また、R-R 間隔変動の周波数解析並びに測定結果の統計解析は、実施例 1 の場合と同様に行った。

#### 25 (結果)

(1) 収縮期血圧 (S B P) については、吸引前と比較して吸引後には

5 %有意な上昇（生理学的に正常な範囲内）が認められた（第2図（a））。

（2）拡張期血圧（D B P）については、吸引前と比較して吸引後には5 %有意な上昇（生理学的に正常な範囲内）が認められた（第2図（b））。

（3）心電図R-R間隔については、吸引前と比較して吸引後には有意な変化が認められなかった（第2図（c））。

（4）H sumについては、吸引前と比較して吸引後には減少傾向が認められた（第2図（d））。

（5）L sum/H sumについては、吸引前と比較して吸引後には増加傾向が認められた（第2図（e））。

（6）呼吸数（R R）については、吸引前と比較して吸引後には有意な変化が認められなかった（第2図（f））。

#### （結論）

以上の結果から、被験者にセドロールを嗅がせると、身体各部位で平靜状態へ復帰する変化が観察され、抑制されていた交感神経の活性が高められると同時に、過度に高められていた副交感神経の活性を抑制することで、自律神経のバランスが適度に保たれる状態となったことがわかる。

#### 実施例 3

寝つきが悪いと自己申告のあった20才代の女性10名を対象に、入床から起床までの間、40m<sup>2</sup>の部屋において心電図（胸部V5誘導）、脳波（国際10-20法のC3, O1）、呼吸（インピーダンス法：腹部及び胸部）、表面筋電図（左右オトガイ筋の双極誘導）及び眼球運動（左右の眼窩を水平につないだ双極誘導）を測定した。セドロールの投与は、95℃のホットプレート上にセドロールを入れたシャーレを載置し、1時間あたり約100mg揮散させる条件（約1ppb/hr）で、入床から起床までの間行った。計測日程は7日間とし、最初の2日間は計測機器や環境に慣れてもらうための非投与日（コントロール）とし、3日目にホットプレート上に何も

載せない状態（プラセボ）の投与を行い、3日間あけて、7日目にセドロールの投与を行った。

気分に対する評価には、POMS (Profile of Mood States)による質問紙法を用い、起床時の状態について調査した。そしてセドロール投与とプラセボ処理時に計測した各測定項目の変化を比較検討した。覚醒・睡眠段階は、5 脳波、表面筋電図及び眼球運動の測定結果に基づいて睡眠段階判定国際基準（「睡眠脳波アトラス」、3～9頁、医歯薬出版株式会社、昭和46年9月初版）により判定した。また、R-R間隔変動の周波数解析並びに測定結果の統計解析は実施例1の場合と同様に行った。

#### 10 (結果)

(1) H sumについては、ノンレム睡眠時にはプラセボ処理時と比較してセドロール投与の場合には5%有意に増加した（第3図(a)）。

(2) 睡眠段階3及び4 (Stage 3, 4) の累積出現率は、プラセボ処理時と比較して、セドロール投与の場合には5%有意に増加した（第3図15 (b)）。

(3) 呼吸数 (RR) については、ノンレム睡眠時にはプラセボ処理時と比較してセドロール投与の場合には5%減少した（第3図(c)）。

(4) POMSについては、投与前及び3日目（プラセボ処理時）と比較して、7日目のセドロール投与では、5%有意に緊張度及び疲労度の改善20 が認められた（第3図(d)）。

#### (結論)

以上の結果より、被験者に100mg/hrのセドロールを嗅いで寝てもらうと、有意に睡眠深度が深くなり、ノンレム睡眠期間が長くなり、睡眠の質の改善が認められ、副交感神経優位な状態となつたことがわかる。

#### 25 実施例4

疲労感（交感神経が過度に高まっている状態）を感じていると自己申告の

あつた20才代の女性10名を対象に、第1表の処方のマッサージクリームを用い、特開平10-113369号公報の図1に示すように顔面のマッサージを1日1回、就寝前に4週間連続して行った。目的的には、第4図に示すように、（手順1）約2mLのマッサージクリームを手のひらにとり、顔全体に延ばし、（手順2）両手の四指（人差し指～小指）の全体で、口元から小鼻を通る線を描くように2～3回マッサージし（第4図の（a）方向）、（手順3）頬の中心から外側へ円を描くように2～3回マッサージし（第4図の（b）方向）、（手順4）額の中心から外側へ弧を描くように2～3回マッサージし（第4図の（c）方向）、（手順5）前述の手順2～手順4を3回繰り返し、（手順6）目の下を外側へ3回ゆるやかに弧を描くようにマッサージした（第4図の（d）方向）。

マッサージ開始前と開始4週間後の午前中における安静状態での心電図（胸部V5誘導）、血圧（トノメトリー法）、及び呼吸（呼吸速度センサーにより瞬時肺容積を測定）を測定し、各測定項目の変化を比較検討した。また、R-R間隔変動の周波数解析並びに測定結果の統計解析は、実施例1の場合と同様に行った。

第1表

成分	重量%
油性成分： ミツロウ	6. 0
セタノール	5. 0
5 還元ラノリン	8. 0
スクワラン	37. 5
脂肪酸グリセリン	4. 0
乳化剤： 親油型モノステアリン酸グリセリン	2. 0
ボリオキシエチレン(20EO)リルビタンラウリン酸エステル	2. 0
10 水相： プロピレングリコール	5. 0
精製水	30. 0
セドロール	0. 5
防腐剤・酸化防止剤	適量

15

## (結果)

(1) 収縮期血圧 (S B P) については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では5%有意な低下が認められた(第5図(a))。

20 (2) 拡張期血圧 (D B P) については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では5%有意な低下が認められた(第5図(b))。

(3) 心電図R-R間隔については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では5%有意な延長が認められた(第5図(c))。

25 (4) H s u mについては、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始4週間後では有意な増加が認められた(第5図(d))。

(5) L s u m/H s u mについては、マッサージ開始前と比較してマ

マッサージ開始後4週間では有意な減少が認められた（第5図（e））。

（6）呼吸数（RR）については、マッサージ開始前と比較してマッサージ開始後4週間では5%有意な減少が観察された（第5図（f））。

#### （結論）

5 以上の結果から、被験者にセドロール配合のマッサージクリームを用いて1日1回4週間連続してマッサージを行うと、身体各部位で鎮静効果が観察され、過度に高められた交感神経の活性が抑制され、副交感神経優位な状態となったことがわかる。

#### 実施例5

10 肉体的及び精神的ストレスを感じていると自己申告のあった20代の女性20名に、25℃で50%の温湿度環境下で、以下のマスクa～マスクd（揮散システム）：

（マスクa）発熱素材（マスク表面温度約70℃）を仕込んだマスク（特開平2000-42125号公報の実施例3に記載のマスク）；

15 （マスクb）発熱素材（マスク表面温度約70℃）を仕込んだもの（特開平2000-42125号公報の実施例3に記載のマスク）に対し、更に所定量のセドロール（ $2.5 \times 10^{-3}$  g）を支持体（ろ紙）表面に含浸させたものを発熱素材表面に付着させたマスク；

20 （マスクc）温熱スチーム発生素材（マスク表面温度約70℃、スチーム量0.5 g/min）を仕込んだマスク（特開平2000-42125号公報の実施例1に記載のマスク）；及び

25 （マスクd）温熱スチーム発生素材（マスク表面温度約70℃のスチームを0.5 g/min）を仕込んだマスク（特開平2000-42125号公報の実施例1に記載のマスク）に、更に所定量のセドロール（ $2.5 \times 10^{-3}$  g）を支持体（ろ紙）表面に含浸させたものを発熱素材表面に付着させたマスク

のそれぞれのマスクで、口と鼻とを覆うように装着してもらい、装着後17分～20分の間の3分間の心電図（胸部V5誘導）及び脳波による感性スペクトル解析（Musha, T et al. 前出）を行った。また、R-R間隔変動の周波数解析は、高速フーリエ変換により、0.02～0.12Hzの振幅を積分した低周波数成分（Sum of low frequency: Lsum）、0.12～2.00Hzの振幅を積分した高周波成分（Sum of high frequency: Hsum）、及びLsum/Hsumについて行った。

なお、測定結果の統計解析は、分散分析の多重比較検定を行った。

#### （結果）

10 (1) 心電図R-R間隔については、マスクd（温熱スチーム+セドロール処理）は、他のマスクと比較して、有意なR-R間隔の延長（マスクdのみ  $p < 0.05$ 、他のマスクは  $p < 0.01$ ）が認められた（第6図）。

15 (2) Hsumについては、マスクd（温熱スチーム+セドロール処理）は、他のマスクと比較して、有意なHsumの増加（マスクdのみ  $p < 0.05$ 、他のマスクは  $p < 0.01$ ）が認められた（第7図）。

20 (3) Lsum/Hsumについては、マスクd（温熱スチーム+セドロール処理）は、他のマスクと比較して、有意なLsum/Hsumの減少（マスクdのみ  $p < 0.05$ 、他のマスクは  $p < 0.01$ ）が認められた（第8図）。

25 (4) 感性スペクトルについては、怒り/ストレス（第9図（a））、喜び（第9図（B））、悲しみ（図9（c））及びリラックス（第9図（d））の項目で、マスクd（温熱スチーム+セドロール処理）は、他のマスクと比較して、有意な感性の改善（マスクdのみ  $p < 0.05$ 、他のマスクは  $p < 0.01$ ）が認められた。

#### 26 (結論)

以上の結果より、セドロールを含有させたマスクでの吸入効果については、

温熱との併用よりも温熱スチームとの併用の方が、より顕著な静穏、鎮静効果（リラックス効果）が認められた。この効果は、身体各部位における末梢への効果及び意識レベルへの効果によるものと示唆される。

#### 実施例 6

5 肉体的及び精神的ストレスを感じていると自己申告のあった20代の女性20名に、23℃で50%の温湿度環境下で、以下のマスクa～マスクd（揮散システム）：

（マスクa）発熱素材（マスク表面温度約70℃）を仕込んだマスク（特開平2000-42125号公報の実施例3に記載のマスク）；

10 （マスクb）発熱素材（マスク表面温度約70℃）を仕込んだもの（特開平2000-42125号公報の実施例3に記載のマスク）に対し、更に所定量のセドロール（ $2.5 \times 10^{-3}$  g）を支持体（ろ紙）表面に含浸させたものを発熱素材表面に付着させたマスク；

15 （マスクc）温熱スチーム発生素材（マスク表面温度約70℃、スチーム量0.5 g/min）を仕込んだマスク（特開平2000-42125号公報の実施例1に記載のマスク）；及び

（マスクd）温熱スチーム発生素材（マスク表面温度約70℃のスチームを0.5 g/min）を仕込んだマスク（特開平2000-42125号公報の実施例1に記載のマスク）に、更に所定量のセドロール（ $2.5 \times 10^{-3}$  g）を支持体（ろ紙）表面に含浸させたものを発熱素材表面に付着させたマスク

のそれぞれのマスクで、口と鼻とを覆うように装着してもらい、30分間座位にて安静にしてもらった。その後、マスクを取り、就床してもらい、翌日、起床するまでの睡眠効率、及び中途覚醒をアクチグラムを用いて評価した。

25 なお、測定結果の統計解析は、実施例5の場合と同様に行った。

（結果）

(1) 睡眠効率については、マスク d (温熱スチーム+セドロール処理) は、他のマスクと比較して、有意な増加 (マスク d は  $p < 0.05$ 、他のマスクは  $p < 0.01$ ) が認められた (第 10 図)。

(2) 中途覚醒については、マスク d (温熱スチーム+セドロール処理) は、他のマスクと比較して、有意な減少 (マスク d は  $p < 0.05$ 、他のマスクは  $p < 0.01$ ) が認められた (第 11 図)

#### (結論)

以上の結果より、セドロールを含有させたマスクでの吸入効果については、温熱との併用よりも温熱スチームとの併用の方が、より顕著な睡眠改善効果 10 が認められた。

#### 実施例 7

不眠を感じていると自己申告のあった 50 代の女性 20 名を対象に、23℃、50% の温湿度環境下の部屋 (寝室) で、4 週間、就床 3 時間前から起床までの間だけ寝てもらい、睡眠評価試験を行った。初めの 1 週間を、コントロールとし、後の 3 週間は、カーテン、壁紙、床板、枕、シーツ、及び掛け布団にセドロール ( $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を塗布したものと交換し、試験を行った。

被検者の非利き腕には、アクチグラムを 4 週間、継続して装着させ、睡眠効率、及び中途覚醒を評価した。セドロール塗布のデータは、塗布後 15 日 20 から 21 日までのデータを解析対象とした。

なお、測定結果の統計解析は、実施例 5 の場合と同様に行った。

#### (結果)

(1) 睡眠効率については、コントロールと比較して、セドロール処理した場合の方が有意な増加 ( $p < 0.01$ ) が認められた (第 12 図)。

(2) 中途覚醒においては、コントロールと比較して、セドロール処理した場合の方が有意な減少 ( $p < 0.01$ ) が認められた (第 13 図)。

---

### (結論)

以上の結果より、セドロールを塗布した繊維製品、建材及び寝具を使用した寝室で就寝すると、セドロール処理されていない繊維製品、建材及び寝具を使用した寝室で就寝した場合と比較すると、より顕著な睡眠改善効果が認められた。

### 実施例 8

肉体的及び精神的ストレスを感じていると自己申告のあった20代の女性20名を対象に、25℃、50%の温湿度環境下で、20分間馴化させた時をコントロールとして、セドロール未配合あめ（グラニュー糖58.0重量%、水17.0重量%、水飴25重量%、着色料適量）、及び0.01%セドロール配合あめ（グラニュー糖58.0重量%、水17.0重量%、水飴24.99重量%、セドロール0.01重量%、着色料適量）を一粒（5g／粒）なめてから20分後の心電図（胸部V5誘導）及び脳波による感性スペクトル解析を行った。

なお、R-R間隔変動の周波数解析及び測定結果の統計解析は、実施例5の場合と同様に行った。

### (結果)

(1) 心電図R-R間隔については、コントロールと比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な延長 ( $p < 0.01$ ) が認められた。

また、セドロール未配合あめを食した場合と比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な延長 ( $p < 0.01$ ) が認められた（第14図）。

(2) Hs umについては、コントロールと比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な増加 ( $p < 0.01$ ) が認められた。また、セドロール未配合あめを食した場合と比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な増加 ( $p < 0.01$ ) が認められた（第15図）。

(3) Ls um/Hs umについては、コントロールと比較して、セド

ロール配合あめを食した場合は、有意な減少 ( $p < 0.01$ ) が認められた。また、セドロール未配合あめを食した場合と比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な減少 ( $p < 0.01$ ) が認められた（第16図）。

（4）感性スペクトルについては、怒り／ストレス（第17図（a））、喜び（第17図（b））、悲しみ（第17図（c））及びリラックス（第17図（d））の項目で、コントロールと比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な感性の改善 ( $p < 0.01$ ) が認められた。また、セドロール未配合あめを食した場合と比較して、セドロール配合あめを食した場合は、有意な感性の改善 ( $p < 0.01$ ) が認められた。

#### 10 (結論)

以上の結果より、セドロールを配合したあめの効果は、セドロール未配合のあめの効果と比較して、顕著な静穏、鎮静効果（リラックス効果）が認められた。この効果は、身体各部位に於ける末梢への効果及び意識レベルへの効果によるものと示唆される。

15

#### 産業上の利用可能性

本発明の自律神経調整剤等は、沸点250℃（大気圧下）以上のセスキテルペンアルコール類を含有し、匂いの認知によらず人体に作用し得る。代表的な作用として、過度に交感神経優位な状態の人に対しては、副交感神経を20 交感神経に対し相対的に優位化（即ち、交感神経抑制及び／又は副交感神経刺激）し、過度に副交感神経優位な状態な人に対しては、交感神経を副交感神経に対し相対的に優位化する。従って、香りに対する感受性や嗜好性に関する個人差に依存せずに、副交感神経の働きと交感神経の働きとのバランスを制御し、失調した自律神経を改善方向に調整するなどの作用を発現することができ、人に対し良好な鎮静、睡眠改善、ストレス緩和などの効果を奏する。

## 請 求 の 範 囲

1. 沸点 250℃以上のセスキテルペンアルコール類を含有する自律神経調整剤。

5

2. 該セスキテルペンアルコール類がセドロールである請求の範囲第1項記載の自律神経調整剤。

3. セドロールを揮散可能な状態で含有する請求の範囲第2項記載10 の自律神経調整剤。

4. 沸点 250℃以上のセスキテルペンアルコール類を含有する睡眠改善剤。

15 5. 該セスキテルペンアルコール類がセドロールである請求の範囲第4項記載の睡眠改善剤。

6. セドロールを揮散可能な状態で含有する請求の範囲第5項記載の睡眠改善剤。

20

7. 沸点 250℃以上のセスキテルペンアルコール類を含有するストレス緩和剤。

25 8. 該セスキテルペンアルコール類がセドロールである請求の範囲第7項記載のストレス緩和剤。

---

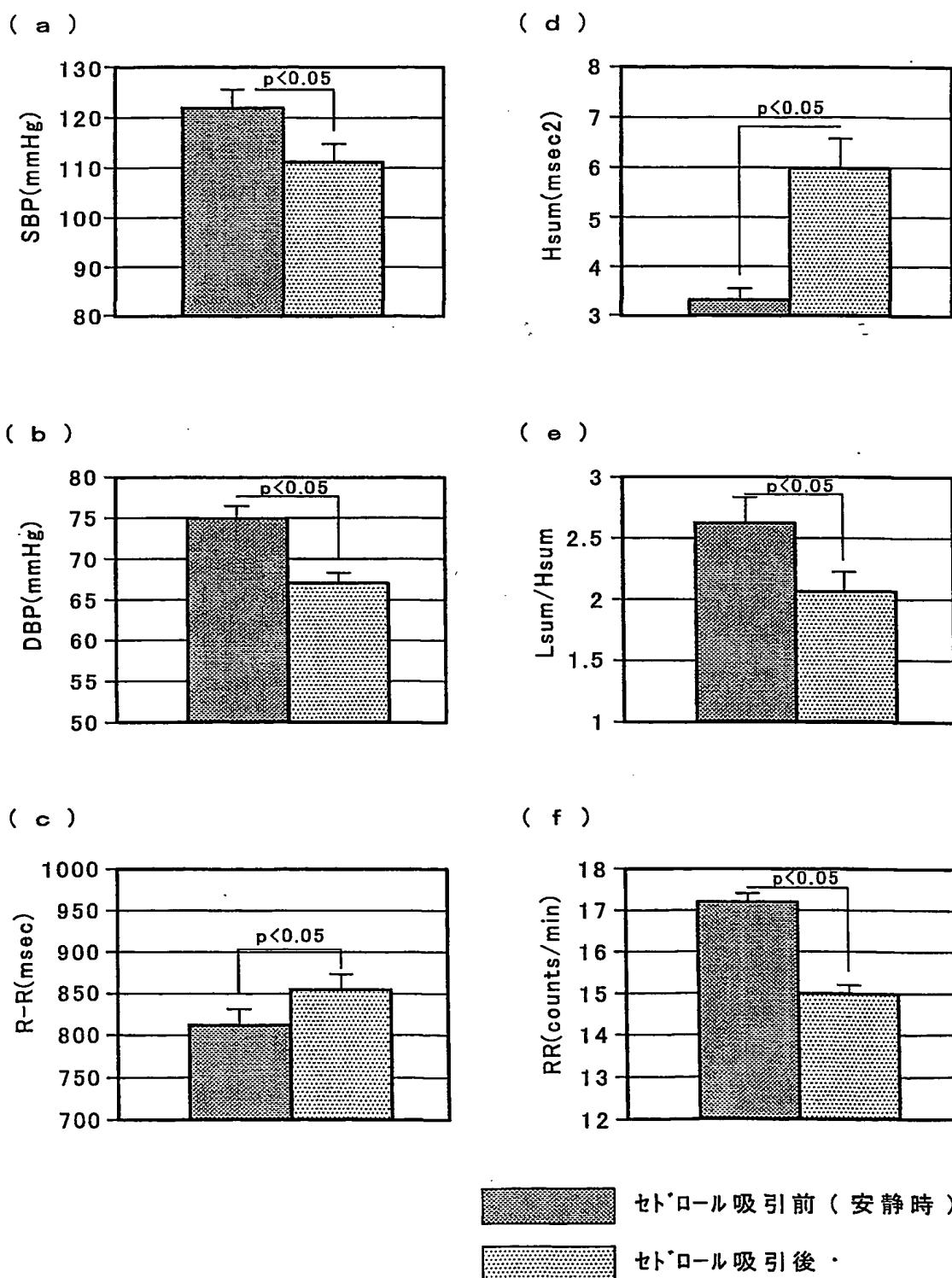
9. セドロールを揮散可能な状態で含有する請求の範囲第8項記載のストレス緩和剤。

10. 沸点250°C以上のセスキテルペンアルコール類を揮散可能な状態で含有する組成物と、揮散促進器とを備えた揮散システム。

11. 該セスキテルペンアルコール類がセドロールである請求の範囲第10項記載の揮散システム。

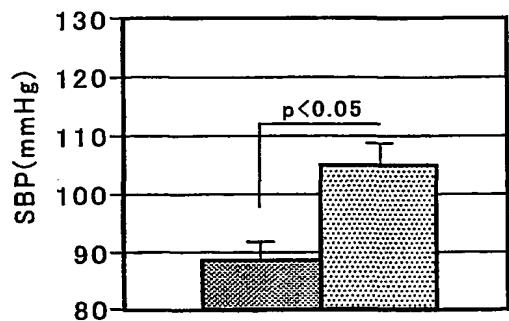
10 12. 該揮散促進器が、熱、温熱スチーム、超音波又はマイナスイオンの発生源である請求の範囲第11項記載の揮散システム。

第1図

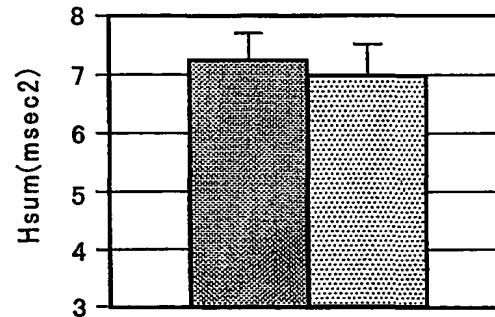


第2図

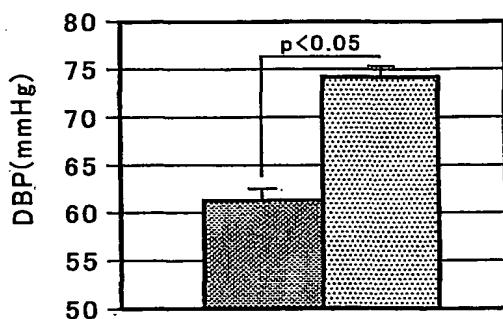
( a )



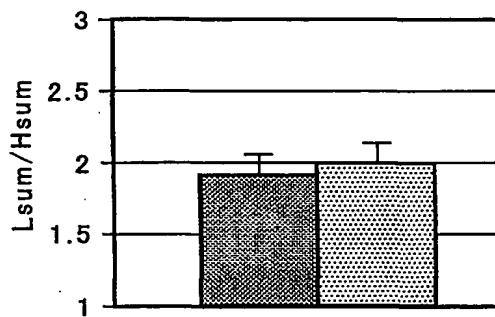
( d )



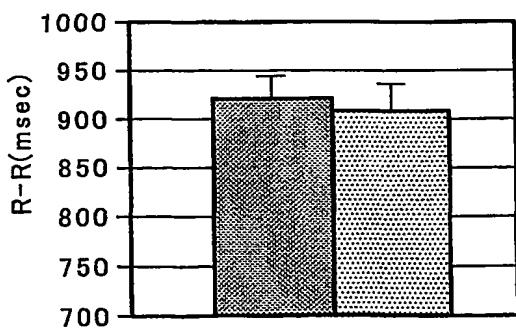
( b )



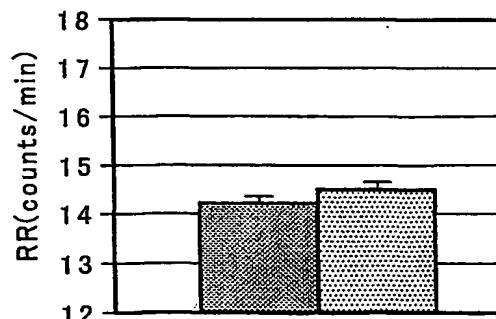
( e )



( c )



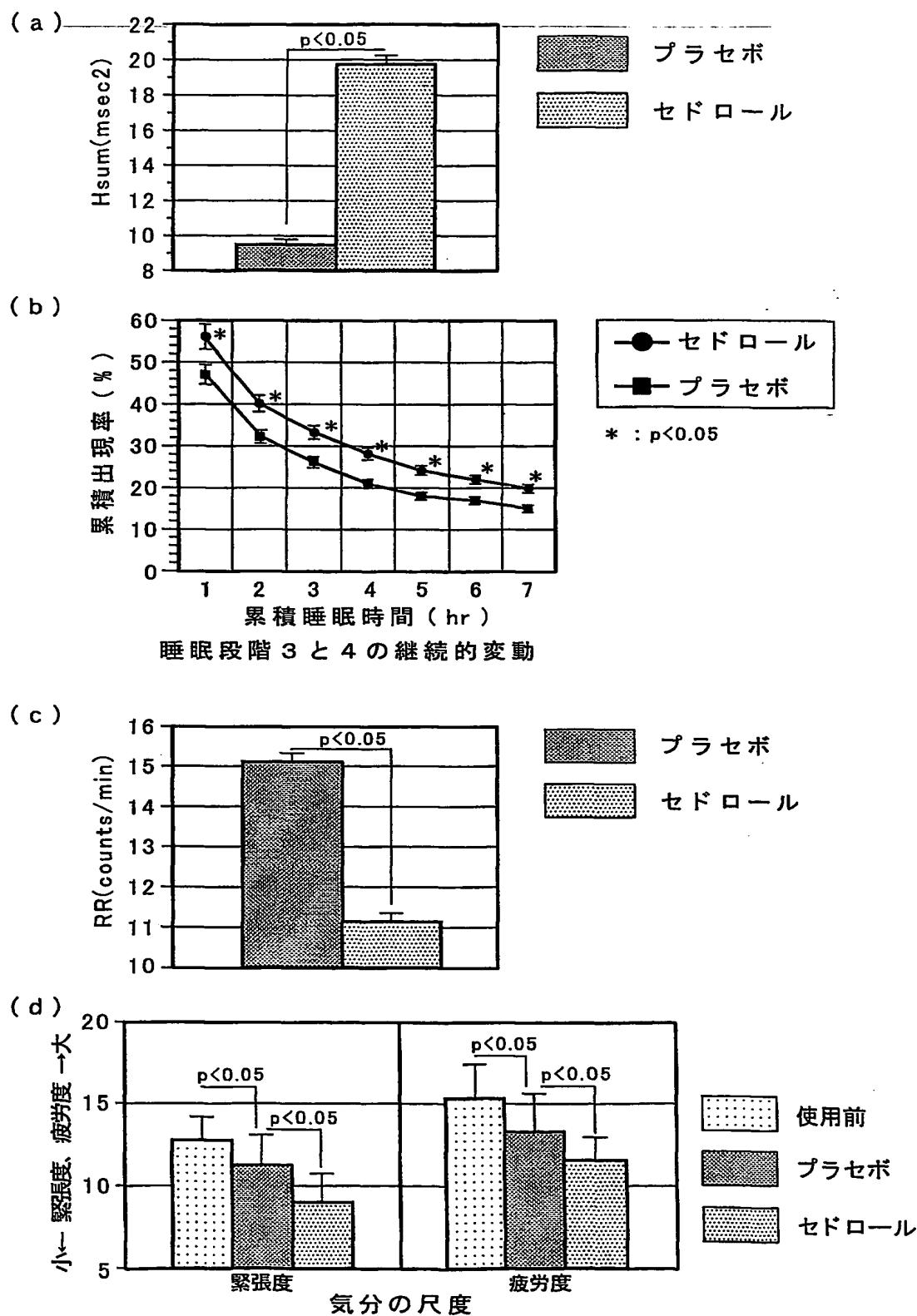
( f )



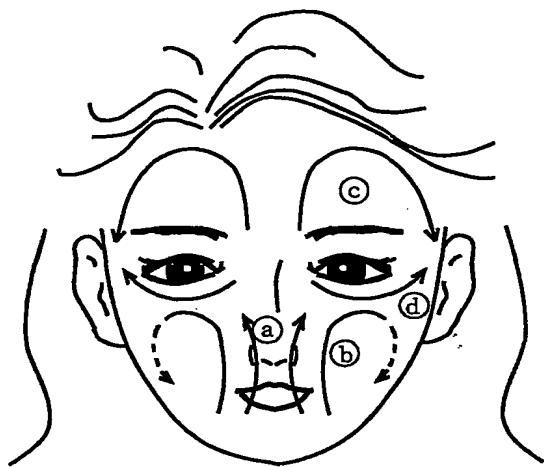
■ セトロール吸引前 (安静時)  
 ▨ セトロール吸引後

■ セトロール吸引後  
 ▨ セトロール吸引前 (安静時)

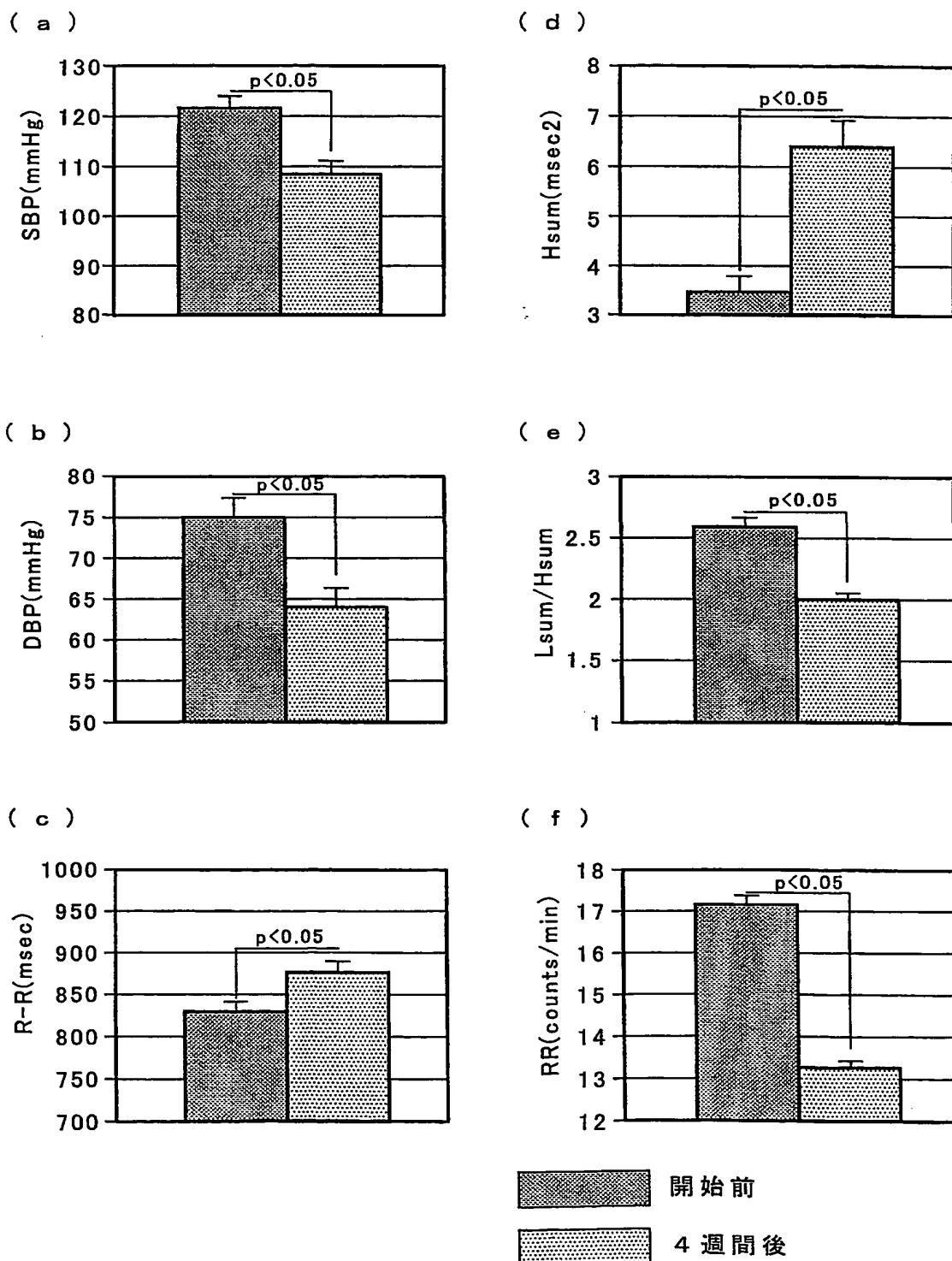
第3図



第4図

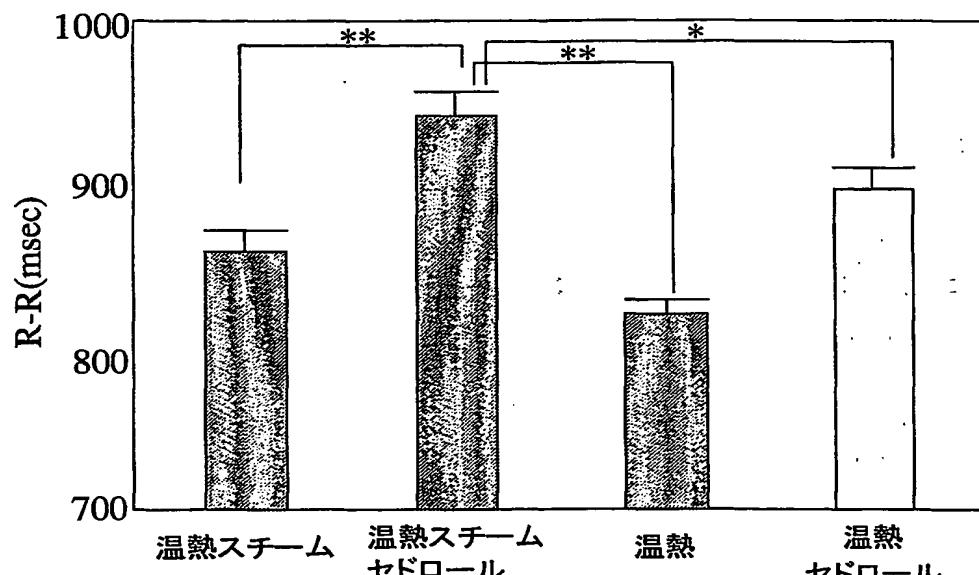


第5図



6/18

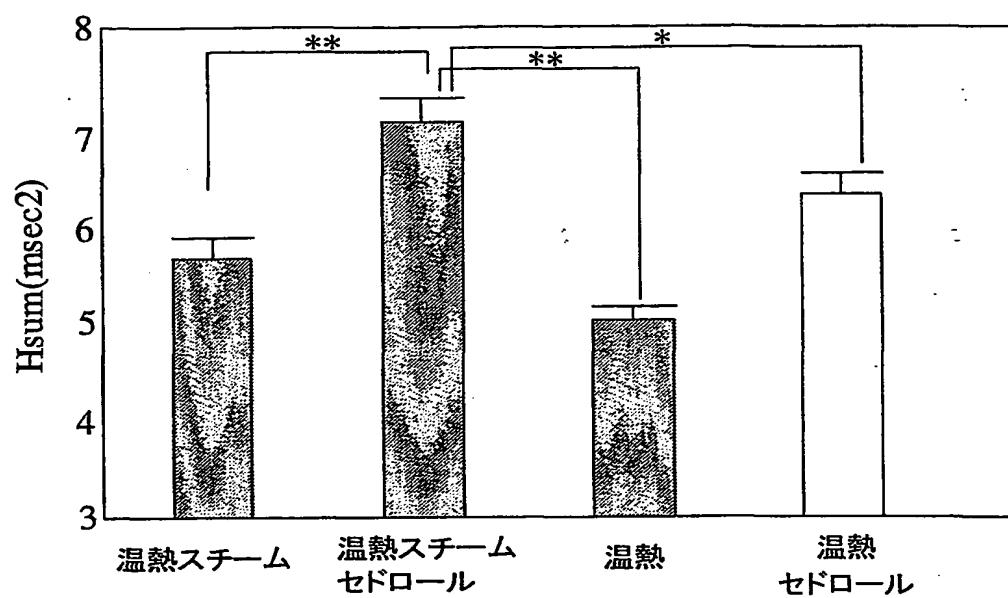
第6図



\*:P&lt;0.05 \*\*:p&lt;0.01

7/18

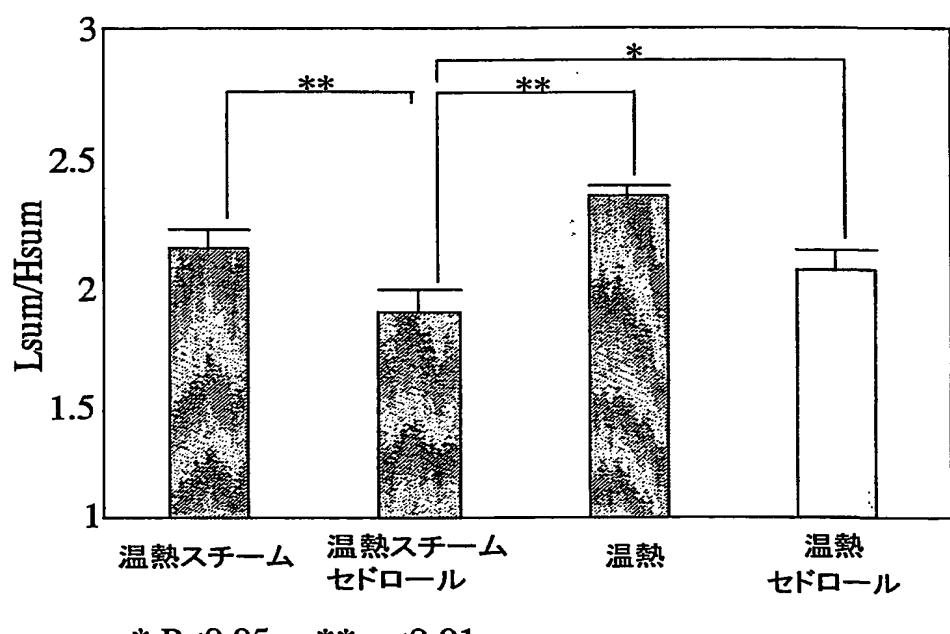
第7図



\*:P&lt;0.05    \*\*:p&lt;0.01

8/18

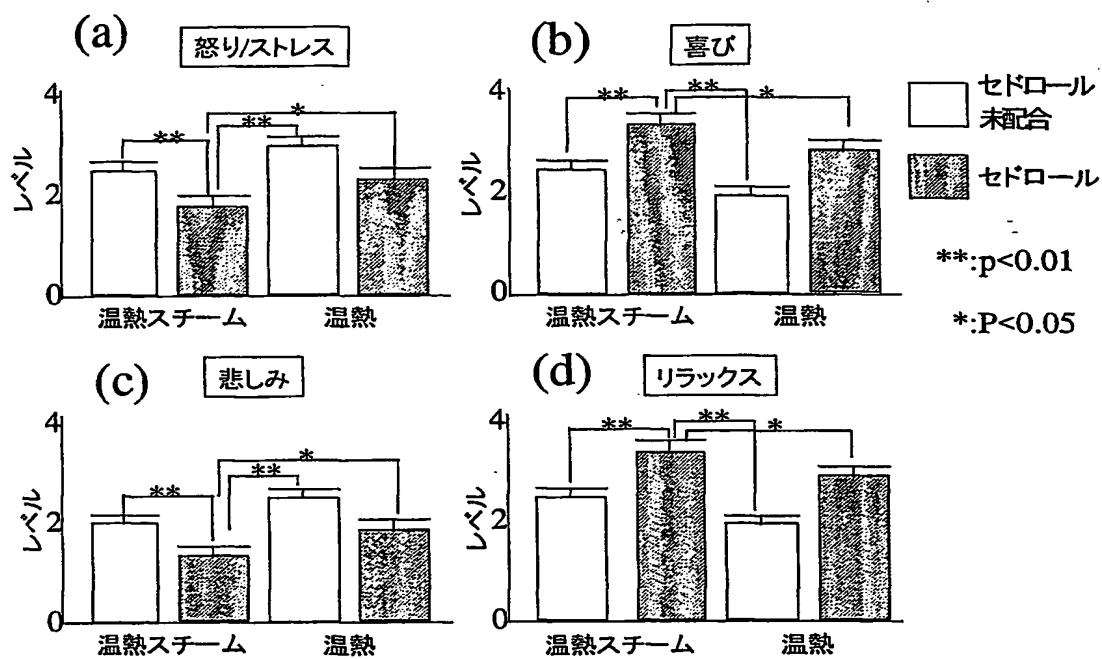
第8図



9/18

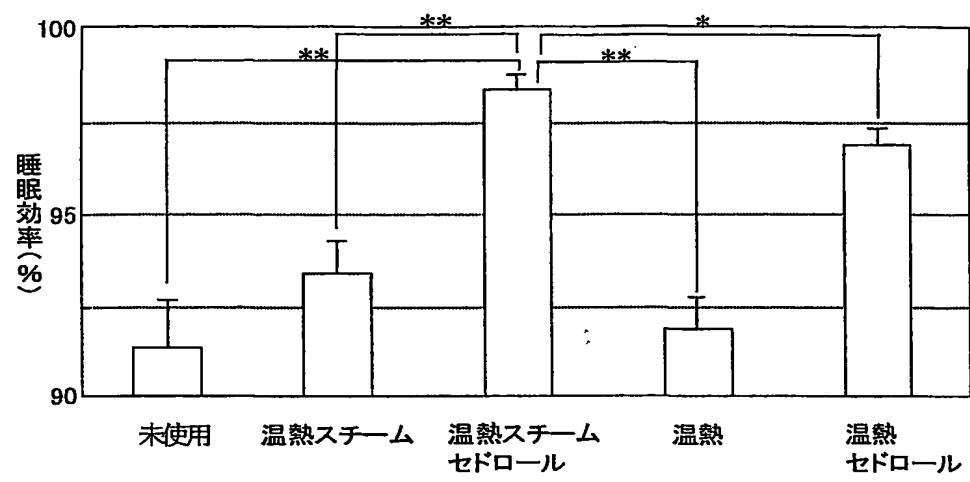
第9図

## 感性スペクトル



10/18

第10図

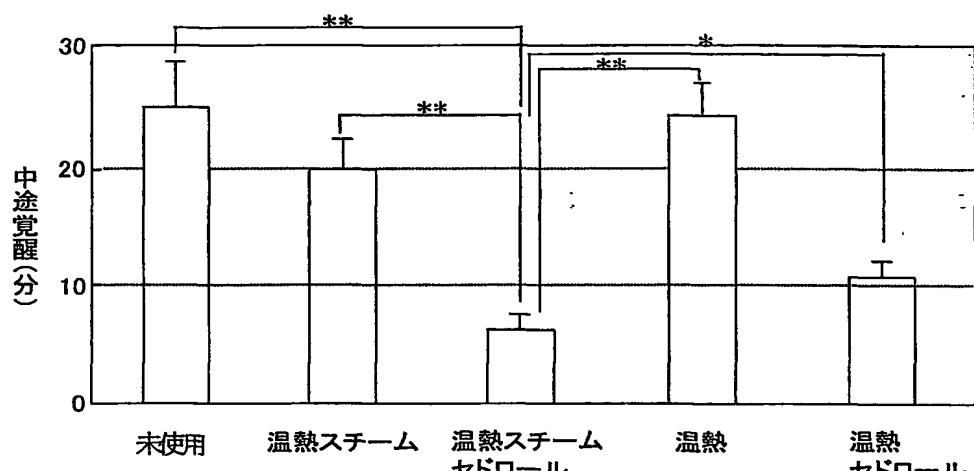


\*\*:p&lt;0.01

\*:P&lt;0.05

11/18

第11図

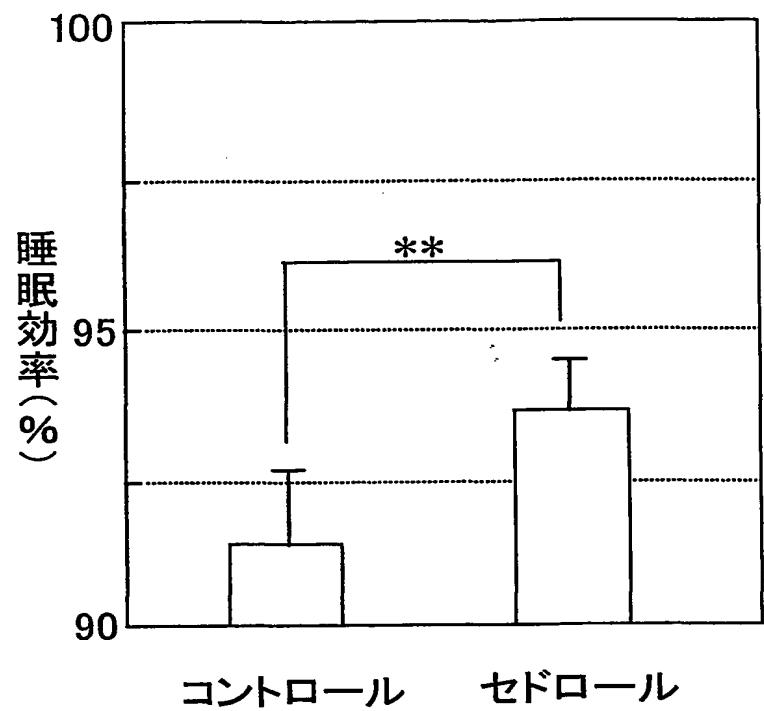


\*\*:p&lt;0.01

\*:P&lt;0.05

12/18

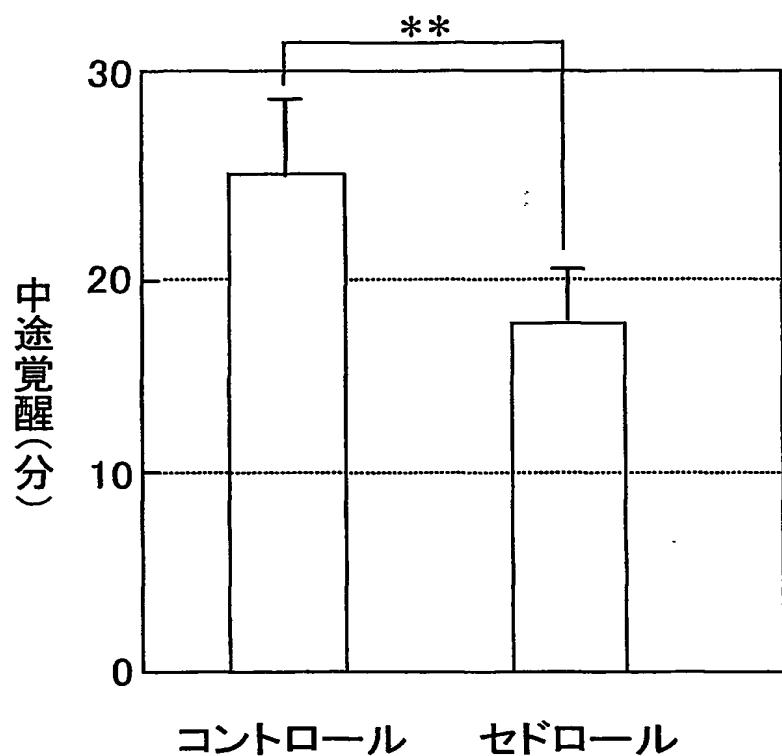
第12図



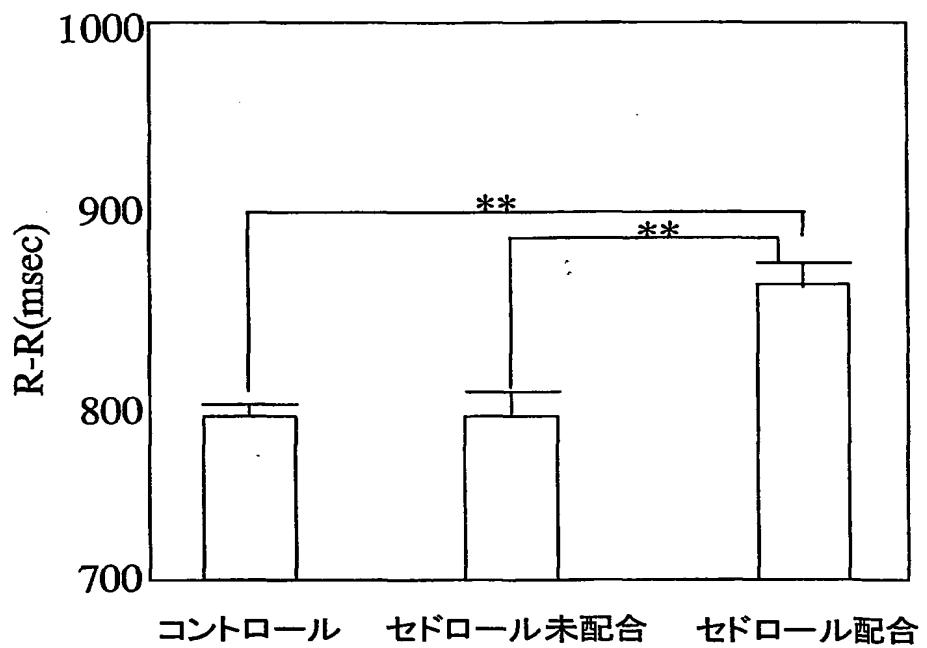
\*\*:p&lt;0.01

13/18

第13図

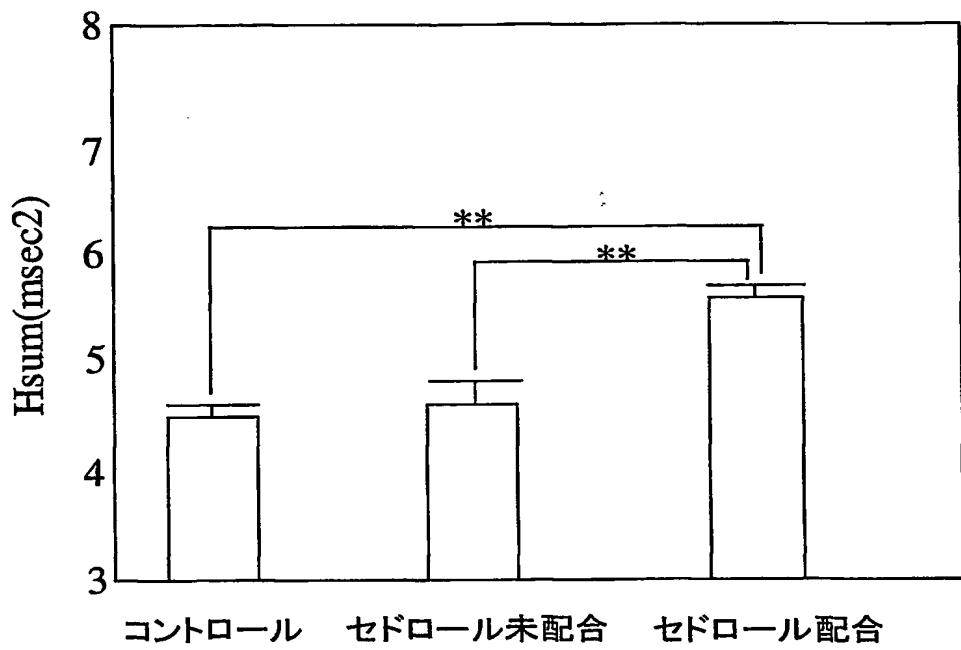
\*\* : $P<0.01$

第14図



\* \* :  $P < 0.01$

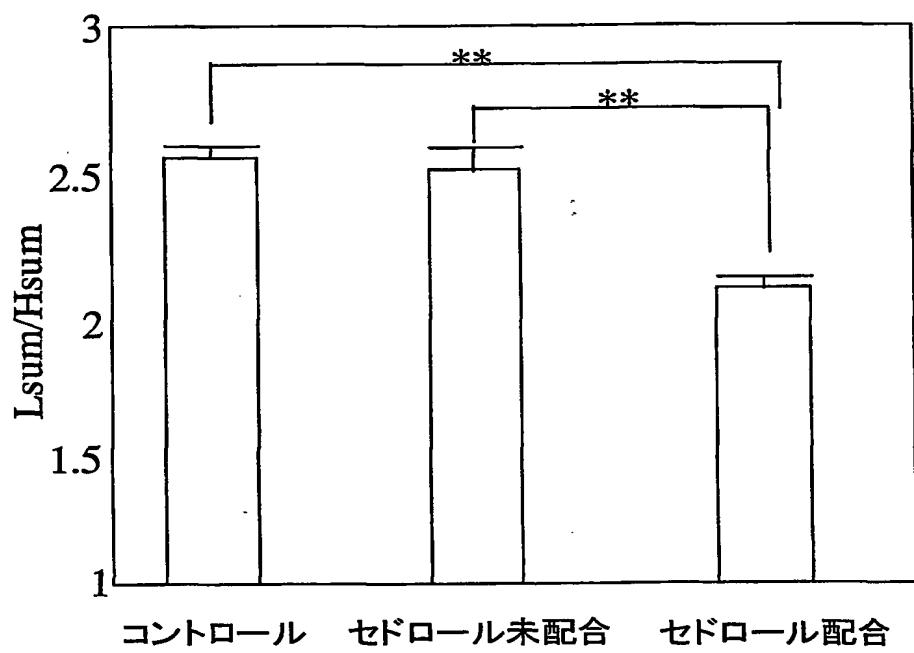
第15図



\* \* :P&lt;0.01

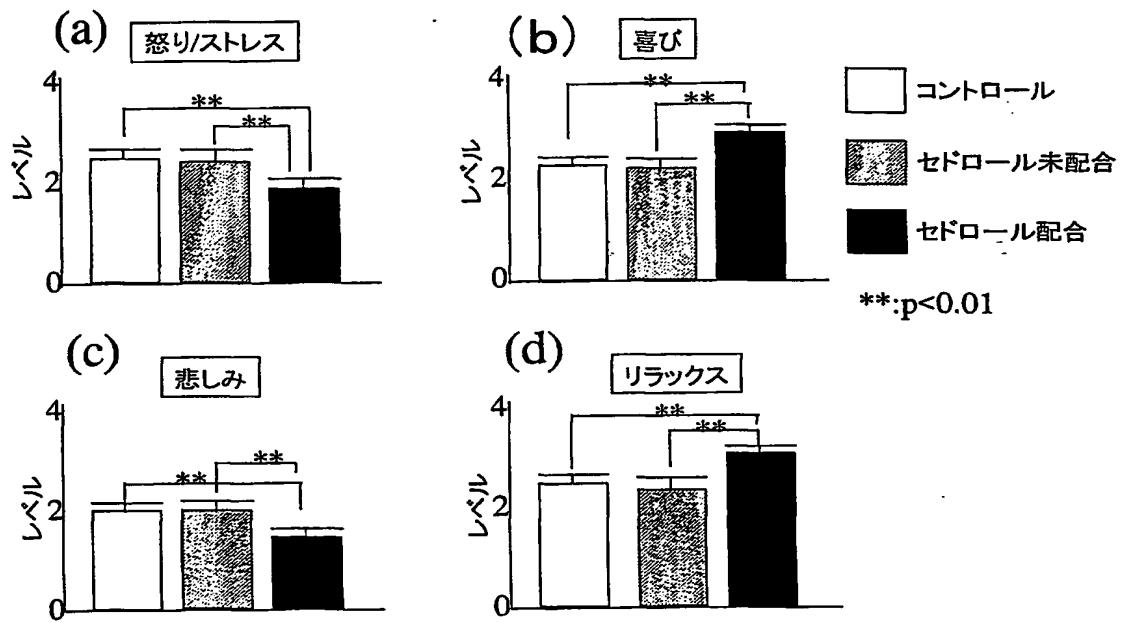
16/18

第16図

\* \* :  $P < 0.01$

第17図

## 感性スペクトル

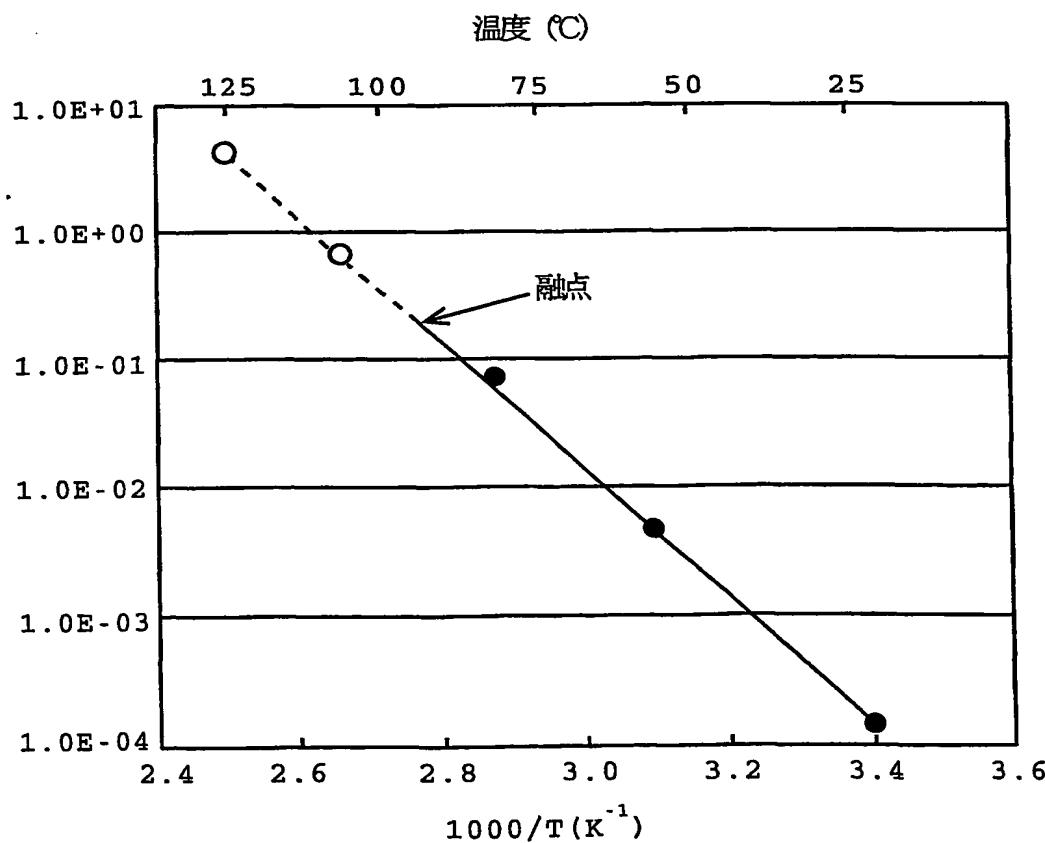


第1.8図

&lt;各温度でのセドロールの蒸気圧&gt;

温度 (°C)	蒸気圧 (mmHg)	蒸気密度 (理想気体)	測定法
22	1.50E-04	1.81ppb	気体流通法
50	5.10E-03	56.2ppb	気体流通法
75	7.60E-02	0.777ppm	気体流通法
100	7.00E-01	6.68ppm	静止法
125	4.05	36.2ppm	静止法

第1.9図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00928

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/045, 7/46, A61P25/02, 25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/045, 7/46, A61P25/02, 25/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Kazuhiko SAWADA, et al., "Mori no Kaori no Seiri Sayou", Nippon Ajinomoto Nioi Gakkaishi, Vol. 6, No. 3, December, 1999 pp. 465-468 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.132:332157	1-12
X	EP, 183436, A2 (INTERNATIONAL FLAVORS AND FRAGRANCES INC.), 04 June, 1986 (04.06.86), whole document & US, 4670264, A & US, 4670463, A & US, 4671959, A & JP, 61-267526, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.105:102608	1, 4, 7, 10
X	JP, 10-25245, A (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 27 January, 1998 (27.01.98), esp., page 3, Par. No. [0018] (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.128:119699	1, 4, 7
A	JP, 11-343497, A (Narisu Keshohin K.K.), 14 December, 1999 (14.12.99) (Family: none)	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 March, 2013 (26.03.13)Date of mailing of the international search report  
03 April, 2001 (03.04.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/00928

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.132:6256	

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/045, 7/46, A61P25/02, 25/20

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/045, 7/46, A61P25/02, 25/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	沢田和彦他 「森の香りの生理作用」 日本味と匂学会誌, 第6巻, 第3号, 12月, 1999 p. 465-468 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 132:332157	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 03. 01

国際調査報告の発送日

03.04.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C 9455



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	EP, 183436, A2 (INTERNATIONAL FLAVORS AND FRAGRANCES INC.) 4.6月.1986(04.06.86), 文献全体 & US, 4670264, A & US, 4670463, A & US, 4671959, A & JP, 61-267526, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 105:102608	1, 4, 7, 10
X	JP, 10-25245, A(小林製薬株式会社) 27.1月.1998(27.01.98) 特に、第3頁段落【0018】 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 128:119699	1, 4, 7
A	JP, 11-343497, A(株式会社ナリス化粧品) 14.12月.1999(14.12.99) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 132:6256	1-12